

AB

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 3 月 8 日 (08.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/15702 A1

- (51) 国際特許分類¹: A61K 31/593, 9/48, (74) 代理人: 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
47/02, 47/14, 47/34, 47/44
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/05922
- (22) 国際出願日: 2000 年 8 月 31 日 (31.08.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平 11/244828 1999 年 8 月 31 日 (31.08.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 飯田義光 (IIDA, Yoshimitsu) [JP/JP]; 〒171-8545 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小川 裕 (OGAWA, Yutaka) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SOFT CAPSULES

(54) 発明の名称: 軟カプセル剤

(57) Abstract: Soft capsules of activated vitamin D₃ homologs which are made of materials highly safe to the human body, have assured light stability and heat stability, allow easy differentiation of the contents of active ingredients, and can be appropriately produced in practice. These soft capsules of activated vitamin D₃ homologs contain, in the drug coating, a white pigment and yellow iron oxide and/or red iron oxide, or titanium oxide and caramel, or yellow iron oxide.

(57) 要約:

本発明の目的は、人体に対して安全性の高い物質を用いて、光安定性および熱安定性を確保し、活性物質含量の違いが識別しやすく、実用生産に適した活性型ビタミンD₃類の軟カプセル剤を提供することである。

本発明により、白色顔料と黄色酸化鉄および/または赤色酸化鉄、あるいは酸化チタンとカラメル、あるいは黄色酸化鉄を剤皮に含有させた活性型ビタミンD₃類の軟カプセル剤を得ることができる。

WO 01/15702 A1

明細書

軟カプセル剤

5 技術分野

本発明は活性型ビタミンD₃類の軟カプセル剤に関する。

背景技術

1 α-ヒドロキシコレカルシフェロール (1 α-ヒドロキシビタミンD₃)、
10 1 α, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール (1 α, 25-ジヒドロキシ
ビタミンD₃) などの活性型ビタミンD₃類は、小腸におけるカルシウムの吸収
促進作用、骨における骨代謝の調節作用、副甲状腺における副甲状腺ホルモン
産生の調節、腫瘍細胞における分化誘導作用、免疫抑制作用などを有している。
したがってカルシウム吸収が低下している腎不全、骨代謝の異常により起こる
15 骨粗鬆症、副甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍、自己免疫疾患などに有効とされて
いる。

しかし、これらの化合物はいずれも、光、熱に対して不安定であるため、医
薬として利用するためには、光、熱に対する安定性を確保することが重要であ
る。

20 また、活性型ビタミンD₃類を活性成分とする製剤は、疾病や症状に応じて各
種用量が用いられるため、活性成分の含量が異なる製剤が利用される。この場
合、医療過誤を防ぐためにも、各製剤において活性成分の含量が識別しやすい
ことが重要である。

さらに、活性型ビタミンD₃類は数十μg以下という極めて少ない使用量で効
25 果を発揮するため、製剤化に際しては含量の均一性を確保することが重要であ
る。

従来、活性型ビタミンD₃類の製剤としては、活性型ビタミンD₃類の油性溶
液が、0.01重量%水溶液で波長310nmにおける光透過率が10%以下
であり、かつ可視部領域に吸収をもつ紫外線吸収剤を剤皮の1.0重量%以下

で含有する剤皮で被覆されてなる活性型ビタミンD₃類の軟カプセル剤（特開昭54-84023号公報）が知られている。この他、光不安定な化合物を安定化する軟カプセル剤として、ゼラチン剤皮に特定波長の光を吸収する染料及び不透明化剤を均一に分散せしめた軟カプセル剤（特開昭48-28621号公報）、軟カプセル剤皮に食用黄色5号を均一に分散せしめ、この軟カプセル中の光不安定な化合物を安定ならしめた軟カプセル剤（特開昭55-22645号公報）、剤皮中に食用黄色4号等の食用タール系色素を分散せしめて軟カプセル化する方法（特開昭58-13511号公報）等が報告されている。しかしながら、これらの開示技術で用いられる可視部に吸収を持つ紫外線吸収剤あるいは染料は、タール系合成色素や合成着色料であり、最近の学術の進歩によりこれらの安全性が疑問視されている。さらに、各国ごとに使用できる色素の種類が異なっており、国際的に供給する上でも問題がある。

一方、タール系合成色素あるいは合成着色料を用いない活性型ビタミンD₃類を安定化する方法としては、剤皮中に、カカオ色素、アピゲニン、カルミン酸、カルミン酸レーキ、ラツカイン酸、シコニン等の天然色素を含有せしめて軟カプセル化する方法（特開昭62-53923号公報）が知られている。しかしながら、これらの天然色素は原料ロットによって色調にばらつきがあり、またこれらの天然色素自体の安定性に問題があるため、恒常的に均一な色調を保つことが難しい。

また、無機の化合物を用いて活性型ビタミンD₃類を安定化する方法としては、剤皮中に酸化チタンの少なくとも85%以上が粒子径0.1 μ m以下の微粒子酸化チタンを含有せしめた軟カプセル剤（特開昭63-166824号公報）が知られている。しかし、酸化チタンの色調は白色であるので、活性成分の含量の識別性が不十分であり、識別性をよくするためにはさらに何らかの着色剤を用いる必要がある。

上記のタール系色素、合成着色料、天然色素以外の着色料としては、酸化鉄、カラメルなどが知られている。酸化鉄を用いた軟カプセル剤としては、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄を含有する剤皮で被覆されてなる活性型ビタミンD₃類の軟カプセル剤が特開昭54-84023号公報に記載されているが、熱に対する安

定性が十分でないと報告されている。これに対し、軟カプセル剤皮中で活性成分がベンガラ（三二酸化鉄）と直接接触することによる活性成分の不安定化を防止した方法として、マイクロカプセル中にベンガラを内包してなるマイクロカプセル化ベンガラを剤皮中に分散させ、ベンガラとカプセル内の薬剤との直接5 接触を防止した、遮光性カプセル製剤（特開平1-157911号公報）が報告されているが、ベンガラを内包したマイクロカプセルの調製など操作が煩雑であり、実用生産に用いるには適当とは言えない。この他、カラメルを用いて着色したゼラチン皮膜（特開昭55-127448号公報）が知られているが、活性型ビタミンD₃類の光安定性あるいは熱安定性に及ぼす作用については10 知られていない。

発明の開示

本発明は、人体に対して安全性の高い物質を用いて、活性型ビタミンD₃類の光安定性および熱安定性を確保し、活性物質含量の違いが識別しやすく、実用15 生産に適した活性型ビタミンD₃類の軟カプセル剤を提供するものである。

本発明者らは、鋭意研究を行った結果、白色顔料と黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄、あるいは白色顔料とカラメルを剤皮に含有させることにより、活性型ビタミンD₃類の光安定性および熱安定性に優れ、識別性がよく、実用生20 産に適した方法で製造することができる活性型ビタミンD₃類の軟カプセル剤が得られることを見出し、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、白色顔料と黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄とを含む軟カプセル剤皮に、活性型ビタミンD₃類の油性溶液が被包されてなる軟カプセル剤を提供するものである。

また、本発明は、白色顔料とカラメルとを含む軟カプセル剤皮に、活性型ビ25 タミンD₃類の油性溶液が被包されてなる軟カプセル剤を提供するものである。

発明を実施するための好ましい形態

なお、本出願が主張する優先権の基礎となる出願である特願平11-244828号の開示は全て引用により本明細書の中に取り込まれる。

本発明において用いられる活性型ビタミンD₃類としては、例えば、1 α -ヒドロキシビタミンD₃、24-ヒドロキシビタミンD₃、25-ヒドロキシビタミンD₃、1 α , 24-ジヒドロキシビタミンD₃、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃、1 α , 24, 25-トリヒドロキシビタミンD₃、22-オキサ
5 -1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃、2 β -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃などが挙げられるが、特に1 α -ヒドロキシビタミンD₃、2 β -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃が好適に用いられる。

本発明において用いられる白色顔料としては、例えば、酸化チタン、炭酸カルシウム、アルミナなどがあげられ、酸化チタン、炭酸カルシウムが好ましく、
10 さらに酸化チタンが好ましい。

本発明において用いられる酸化チタンとしては、例えばアナターゼ型、ルチル型などの二酸化チタン(TiO₂)があげられ、いずれも市販品を好適に用いることができるが、アナターゼ型が好ましい。ここで、酸化チタンの粒子径には特に制限はなく、一般には平均粒子径が0.2~0.5 μ mのものを
15 用いるが、さらに粒子径が小さいものでも同様に使用することができる。また、特開平11-222442号公報に記載されているような耐変色性を向上させる処理を施した酸化チタンを用いてもよい。用いる酸化チタンの含量は、乾燥後の含量として98.5重量%以上であることが好ましい。

20 白色顔料の使用量は、剤皮構成成分の全量に対して、0.1重量%以上が好ましく、特に0.5重量%以上が好ましい。また、剤皮構成成分の全量に対して、1.5重量%以下が好ましく、特に1.0重量%以下が好ましい。

ここで、本発明において用いられる剤皮構成成分の全量とは、剤皮の原料から水を除いたものをいう。

25 本発明において用いられる黄色酸化鉄はFe₂O₃(H₂O)(yellow iron oxide)であり、黄色三二酸化鉄ともよばれる。黄色酸化鉄としては、市販品を好適に用いることができるが、強熱物中の三二酸化鉄の含量が98.0重量%以上であることが好ましい。

本発明において用いられる赤色酸化鉄はFe₂O₃(red iron oxide)であ

り、三二酸化鉄あるいはベンガラともよばれる。市販品を好適に用いることができるが、強熱物中の三二酸化鉄の含量が98.0重量%以上であることが好ましい。

本発明において、剤皮構成成分に白色顔料と黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄を含む場合には、剤皮に添加する白色顔料、黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄の添加量は、剤皮の遮光性、耐熱性、所望の色調に応じて調節するが、白色顔料、黄色酸化鉄および赤色酸化鉄の合計は、剤皮構成成分の全量に対して0.11重量%以上であることが好ましく、0.51重量%以上であることがさらに好ましい。また、剤皮構成成分の全量に対して、1.51重量%以下であることが好ましく、1.1重量%以下であることがさらに好ましい。

また、剤皮に添加する黄色酸化鉄と赤色酸化鉄の合計は、0.01重量%以上であればよく、また、1.0重量%以下であることが好ましい。ここで、黄色酸化鉄と赤色酸化鉄のうち、いずれか一種を用いてもよいし、二種を共に用いてもよい。

また、色調を調節するために、カラメルなどの色素を更に加えることもできる。

本発明において用いられるカラメルとは、たとえば、ブドウ糖、白糖、転化糖、水飴、デンプン加水分解物、糖蜜などの食用炭水化物を熱処理したものである。ここで、カラメルの分子量には特に制限はないが、たとえば、特開昭55-127448号公報に記載されているような特定の分子量以下の成分を除いたカラメルを用いてもよい。

本発明において、剤皮にカラメルを含む場合には、剤皮に添加するカラメルの添加量は、剤皮の所望の色調および強度に応じて調節するが、剤皮構成成分の全量に対して0.05～1.5重量%が好ましい。剤皮にカラメルを含む場合には、剤皮にさらに白色顔料を加えることが好ましく、剤皮に添加する白色顔料とカラメルの合計は、剤皮の所望の色調および強度に応じて調節するが、剤皮構成成分の全量に対して0.15重量%以上であることが好ましく、また1.55重量%以下であることが好ましい。また、剤皮構成成分に白色顔料とカラメルを含む場合には、剤皮構成成分として、さらに黄色酸化鉄および／ま

たは赤色酸化鉄を含んでもよく、この場合、剤皮構成成分の全量に対する白色顔料とカラメルと黄色酸化鉄と赤色酸化鉄の合計が1.56重量%以下であることが好ましい。

軟カプセル剤皮のその他の構成成分としては、白色顔料と黄色酸化鉄および
5 /または赤色酸化鉄、あるいは、白色顔料およびカラメル等と共に軟カプセル剤皮を構成できるものであればよく、各種ゼラチン、各種可塑剤などがあげられ、これに各種添加剤を加えてもよい。各種ゼラチンには、例えば、牛、豚などの動物由来のゼラチンなどを用いることができる。ここでいう各種ゼラチンとは、アルカリ処理ゼラチン、酸処理ゼラチン、化学修飾ゼラチンなどが含ま
10 れ、各種ゼラチン単独あるいは混合物として用いることができる。

アルカリ処理ゼラチンとはゼラチンの原料であるコラーゲン、オseinなどを石灰液などのアルカリ性物質にて加水分解し抽出したゼラチンであり、酸処理ゼラチンはコラーゲン、オseinなどを希塩酸、希硫酸などの酸性物質にて加水分解したゼラチンである。化学修飾ゼラチンとしてはゼラチンのアミノ酸
15 とコハク酸、フタル酸、酢酸などの物質とを反応させて製造したものが一般的であるが、これに限定されるものではない。また、化学修飾ゼラチンに用いるゼラチンはアルカリ処理ゼラチンでも酸処理ゼラチンであってもよい。

各種可塑剤としてはグリセリン、ソルビトール、マルトース、グルコース、マルチトース、ショ糖、キシリトール、マンニトール、エリトリトール、ポリ
20 エチレングリコール類（分子量400～8000）などがあげられる。

各種添加剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸カリウムなどがあげられる。

剤皮の厚さは、軟カプセル剤が十分な強度を保持し、かつ軟カプセル剤を投与した際、適当な時期に崩壊し活性型ビタミンD₃類を放出できる厚さであれば
25 よいが、200μm～600μmが好ましい。

白色顔料、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄は剤皮中に均一に分散させることが好ましい。分散させる方法としては、例えば白色顔料と黄色酸化鉄および/または赤色酸化鉄との混合懸濁液、または、白色顔料とカラメルとの混合液をゼラチン溶液に加える方法や、白色顔料をゼラチン溶液に加えて分散させた後、黄色

酸化鉄および／または赤色酸化鉄、または、カラメルを加える方法などがあげられる。ここで、添加順序に特に制限はない。これら白色顔料、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄およびカラメルをゼラチン溶液に均一に分散させるには、通常使用される攪拌、分散方法および装置を用いることができる。

- 5 油性溶液基剤としては、軟カプセル剤を製造可能で、活性型ビタミンD₃類の安定性を損わないものであればよく、例えば脂肪酸のグリセリド類、プロピレングリコール脂肪酸ジエステル、トリアセチン、ポリエチレングリコール、植物油などがあげられ、脂肪酸のグリセリド類が好ましく、中鎖脂肪酸トリグリセリドが特に好ましい。これらの油性基剤は一種あるいは二種以上を混合して用いてもよい。ここで中鎖脂肪酸トリグリセリドとは、脂肪酸の炭素鎖長が8
10 ～10である脂肪酸トリグリセリドを主成分とするものをいう。植物油としてはオリーブ油、大豆油、ナタネ油、ヒマシ油などがあげられ、これらの一種あるいは二種以上を混合して用いてもよい。

- 本発明の軟カプセル剤は、上記の活性型ビタミンD₃類の油性溶液を、例えば
15 ロータリー法、滴下法などの連続式軟カプセル製造装置を用いて、上記の軟カプセル剤皮中に被包することにより製造することができる。

実施例

- 以下の実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこの実施例
20 によりなんら制限されるものではない。

(実施例1)

- 1 α-ヒドロキシビタミンD₃を無水エタノールに溶解し1.44 mg/ml
の濃度の溶液を得、これに中鎖脂肪酸トリグリセリド（日清製油）を加えて4.
8 μg/mlの濃度の1 α-ヒドロキシビタミンD₃油性溶液を得た。また、ゼ
25 ラチン（新田ゼラチン）38重量部、グリセリン（鹿島ケミカル）11重量部、
ソルビン酸カリウム0.15重量部、精製水50重量部に、下記の表1に示す
量の酸化チタン（A-100、石原産業）、黄色酸化鉄（癸巳化成株式会社）お
よび赤色酸化鉄（癸巳化成株式会社）を加えたゼラチン溶液を調製した。上記
の酸化チタン、黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄を加えたゼラチン溶液で、

連続式軟カプセル製造機（スフェレックス、フロイント産業）を用いて、上記
1 α -ヒドロキシビタミンD₃油性溶液に剤皮を施し、タンブラー型乾燥機を用
いて乾燥し、軟カプセル剤を調製した。

得られた軟カプセル剤は、1カプセルあたりの平均重量101mg、内溶液
5 量は平均61mgであった。これらのカプセルの色調および他の実施例で得ら
れたカプセルとの識別性を官能試験（目視検査）にて評価したところ良好であ
った。

（比較例1）

ゼラチン溶液が酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄のいずれも含まないこ
10 と以外は、上記の実施例1と同様にして、軟カプセル剤を調製した。

得られた軟カプセル剤は、1カプセルあたりの平均重量100mg、内溶液
量は平均60mgであった。

（比較例2）

ゼラチン溶液に酸化チタン、黄色酸化鉄および赤色酸化鉄を加える代わりに、
15 下記表1に示す量の酸化チタンを加えたこと以外は、実施例1と同様にして軟
カプセル剤を製造した。

得られた軟カプセル剤は、1カプセルあたりの平均重量101mg、内溶液
量は平均63mgであった。

（実施例2）

20 ゼラチン溶液に酸化チタン、黄色酸化鉄および赤色酸化鉄を加える代わりに、
下記表1に示す量の酸化チタンと黄色酸化鉄を加えたこと以外は、実施例1と
同様にして軟カプセル剤を製造した。

得られた軟カプセル剤は、1カプセルあたりの平均重量106mg、内溶液
量は平均64mgであった。これらのカプセルの色調および識別性を実施例1
25 と同様に評価したところ、良好であった。

（実施例3）

ゼラチン溶液に酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄を加える代わりに、下
記表1に示す量の酸化チタンと黄色酸化鉄を加えたこと以外は、実施例1と同
様にして軟カプセル剤を製造した。

得られた軟カプセル剤は、1カプセルあたりの平均重量100mg、内溶液量は平均60mgであった。これらのカプセルの色調および識別性を実施例1と同様に評価したところ、良好であった。

(実施例4)

- 5 ゼラチン溶液に酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄を加える代わりに、下記表1に示す量の酸化チタンとカラメルを加えたこと以外は、実施例1と同様にして軟カプセル剤を製造した。

得られた軟カプセル剤は、1カプセルあたりの平均重量103mg、内溶液量は平均63mgであった。これらのカプセルの色調および識別性を実施例1
10 と同様に評価したところ、良好であった。

(実施例5)

ゼラチン溶液に酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄を加える代わりに、下記表1に示す量の酸化チタンとカラメルを加えたこと以外は、実施例1と同様にして軟カプセル剤を製造した。

- 15 得られた軟カプセル剤は、1カプセルあたりの平均重量100mg、内溶液量は平均61mgであった。これらのカプセルの色調および識別性を実施例1と同様に評価したところ、良好であった。

表1 酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄の添加量

軟カプセル剤	酸化チタン	黄色酸化鉄	赤色酸化鉄	カラメル
実施例1	0.80	0.09	0.01	—
実施例2	0.85	0.05	—	—
実施例3	0.60	0.30	—	—
実施例4	0.50	—	—	1.00
実施例5	1.00	—	—	0.10
比較例1	—	—	—	—
比較例2	1.00	—	—	—

- 20 上述の表1においては、各数値は、剤皮の原料（水を除く）全量に対する各成分の添加量（重量%）を示す。—はその成分を添加しないことを示す。

(実施例6)

2β-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃を無水エタノールに溶解し0.488mg/mlの濃度の溶液を得、これに中鎖脂肪酸トリグリセリド(日清製油)を加えて8.0μg/mlの濃度の2β-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃油性溶液を得た。また、ゼラチン(新田ゼラチン)38重量部、グリセリン(鹿島ケミカル)11重量部、精製水50重量部に、下記表2に示す量の酸化チタン(A-100、石原産業)および赤色酸化鉄(癸巳化成株式会社)を加えたゼラチン溶液を調製した。連続式軟カプセル製造機を用いて、上記2β-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃油性溶液に、上記の酸化チタンおよび赤色酸化鉄を加えたゼラチン溶液で剤皮を施し、軟カプセル剤を製造した。

得られた軟カプセル剤は、1カプセルあたりの平均重量100mg、内溶液量は平均60mgであった。これらのカプセルの色調および識別性を実施例1と同様に評価したところ、良好であった。

(比較例3)

ゼラチン溶液が酸化チタン、赤色酸化鉄のいずれも含まないこと以外は、上記の実施例6と同様にして、軟カプセル剤を調製した。

得られた軟カプセル剤は、1カプセルあたりの平均重量100mg、内溶液量は平均60mgであった。

(比較例4)

ゼラチン35重量部、グリセリン12重量部、精製水53重量部に、下記表2に示す量の酸化チタンを含むゼラチン溶液を使用する以外は、実施例6と同様にして、軟カプセル剤を製造した。

得られた軟カプセル剤は、1カプセルあたりの平均重量170mg、内溶液量は平均100mgであった。

表2 酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄の添加量

軟カプセル剤	酸化チタン	黄色酸化鉄	赤色酸化鉄	カラメル
実施例6	0.6	—	0.3	—
比較例3	—	—	—	—
比較例4	1.00	—	—	—

上述の表2においては、各数値は、剤皮の原料（水を除く）全量に対する各成分の添加量（重量％）を示す。—はその成分を添加しないことを示す。

5 (試験例1) 光加速試験1

上述の実施例1～5および比較例1、2において製造した軟カプセル剤を、3500ルクスの蛍光灯下に171時間放置した後（積算照度60万ルクス・時）、高速液体クロマトグラフィーを用いて、下記の測定条件により、1 α -ヒドロキシビタミンD₃の残存率を求めた。また、目視により光照射後の軟カ
 10 プセル剤の色調を光照射を行わない軟カプセル剤と比較し、色調の安定性を評価した。

残存率の測定条件

装置：島津製作所製高速液体クロマトグラフィー（オートインジェクターSIL-10A、送液ユニット LC-10AD、システムコントローラー SCL-10A、検出器
 15 SPD-10A、カラムオープン CTO-10A/10AC、クロマトパック C-R7Apuls）

カラム：Waters製SymmetryC18 3.5 μ m 4.6 \times 150mm

試料量：200 μ L（試料濃度 約125ng/ml）

カラム温度：25℃

移動相：アセトニトリル：水：テトラヒドロフラン：酢酸＝1350：400：
 20 250：1（V/V）

流速：1ml/min

検出器：UV検出器 265nm

測定結果を表3に示した。この結果より、本発明の軟カプセル剤は、優れた光安定性があることが認められた。また、本発明の軟カプセル剤は、光照射に
 25 よる色調の安定性に優れていることが確認された。

表3 光加速試験における1 α -ヒドロキシビタミンD₃の残存率

軟カプセル剤	残存率 (%)
実施例1	95.2
実施例2	98.1
実施例3	99.1
実施例4	95.5
実施例5	97.4
比較例1	52.4
比較例2	96.2

(試験例2) 光加速試験2

上述の実施例6および比較例3、4において製造した軟カプセル剤を、3000ルクスの蛍光灯下に200時間放置した後（積算照度60万ルクス・時）、高速液体クロマトグラフィーを用いて、下記の測定条件により、2 β -（3-ヒドロキシプロピルオキシ）-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃の残存率を求めた。また、目視により光照射後の軟カプセル剤の色調を光照射を行わない軟カプセル剤と比較し、色調の安定性を評価した。

10 残存率の測定条件

装置：島津製作所製高速液体クロマトグラフィー（オートインジェクターSIL-10A、送液ユニット LC-10AD、システムコントローラー SCL-10A、検出器 SPD-10A、カラムオープン CTO-10AC）

解析装置：Waters ミレニアム32

15 カラム：YMC A-004 SIL 5 μ m 4.6 \times 300mm

試料量：50 μ L 試料濃度 約5 μ g/ml

カラム温度：25 $^{\circ}$ C

移動相：ジクロロメタン：メタノール：酢酸：水＝1000：15：13：3.5（V/V）

20 流速：1.8ml/min

検出器：UV検出器 265nm

測定結果を表4に示した。この結果より、本発明の軟カプセル剤は、優れた光安定性があることが認められた。また、本発明の軟カプセル剤は、光照射に

よる色調の安定性に優れていることが確認された。

表4 光加速試験における 2β -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)- 1α ,
25-ジヒドロキシビタミン D_3 の残存率

軟カプセル剤	残存率 (%)
実施例6	97.5
比較例3	1.4
比較例4	95.1

5

(試験例3) 熱加速試験

実施例1～5および比較例1、2において製造した軟カプセル剤を50℃で1ヶ月間保存した後、高速液体クロマトグラフィーを用いて上述の試験例1と同様の測定条件で 1α -ヒドロキシビタミン D_3 の残存率を求めた。測定結果を
10 表5に示した。この結果より、本発明の軟カプセル剤は十分な熱安定性があることが認められた。

表5 熱加速試験における 1α -ヒドロキシビタミン D_3 の残存率

軟カプセル剤	残存率 (%)
実施例1	90.9
実施例2	85.5
実施例3	89.0
実施例4	90.0
実施例5	85.3
比較例1	91.5
比較例2	87.6

15 産業上の利用の可能性

本発明の軟カプセル剤は、(i) 光安定性および熱安定性に優れている、(ii) 色調を調節できるため識別性がよい、(iii) 使用する白色顔料、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄、カラメルは人体に対する安全性が広く認められており、安全性に優れている、(iv) 色調の安定性に優れている (v) 実用生産に適している、な
20 どの優れた効果を有し、活性型ビタミン D_3 類の軟カプセル剤として有用である。

請求の範囲

1. 白色顔料と黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄とを含む軟カプセル剤皮に、活性型ビタミンD₃類の油性溶液が被包されてなる軟カプセル剤。
- 5 2. 白色顔料とカラメルとを含む軟カプセル剤皮に、活性型ビタミンD₃類の油性溶液が被包されてなる軟カプセル剤。
3. 白色顔料が酸化チタンである請求項1または2記載の軟カプセル剤。
4. 油性溶液基剤が脂肪酸のグリセリド類、プロピレングリコール脂肪酸ジエステル、トリアセチン、ポリエチレングリコール、植物油の中から選ばれた
- 10 少なくとも一種であることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項記載の軟カプセル剤。
5. 油性溶液基剤が脂肪酸のグリセリド類からなることを特徴とする請求項4記載の軟カプセル剤。
6. 活性型ビタミンD₃類が1 α -ヒドロキシビタミンD₃、24-ヒドロキシ
- 15 ビタミンD₃、25-ヒドロキシビタミンD₃、1 α , 24-ジヒドロキシビタミンD₃、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃、1 α , 24, 25-トリヒドロキシビタミンD₃、22-オキサー-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃、2 β -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃の中から選ばれたものである請求項1～5のいずれか1項記載の軟カプ
- 20 セル剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05922

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/593, 9/48, 47/02, 47/14, 47/34, 47/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/593, 9/48, 47/02, 47/14, 47/34, 47/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 1-157911, A (FUSO YAKUHI KOGYO K.K.),	1, 6
Y	21 May, 1989 (21.05.89) (Family: none)	2-5
Y	EP, 221277, A2 (BAYER A.G.),	1-6
	13 May, 1987 (13.05.87)	
	& DE, 3532129, A & AU, 8662159, A	
	& JP, 62-68860, A & US, 4693892, A	
	& ES, 2001945, A	
Y	JP, 52-151724, A (TAKEDA CHEM. IND. LTD.),	1-6
	16 December, 1977 (16.12.77) (Family: none)	
Y	JP, 63-166824, A (TOYO JOZO K.K.),	1-6
	11 July, 1988 (11.07.88) (Family: none)	
Y	JP, 55-141242, A (PARKE DAVIS K.K.),	1-6
	05 November, 1980 (05.11.80) (Family: none)	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 November, 2000 (02.11.00)Date of mailing of the international search report
14 November, 2000 (14.11.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/05922

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ A61K31/593, 9/48, 47/02, 47/14, 47/34, 47/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ A61K31/593, 9/48, 47/02, 47/14, 47/34, 47/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 1-157911, A (FUSO YAKUHI KOGYO K.K.), 2	1, 6
Y	1. 5月. 1989 (21. 05. 89) (ファミリーなし)	2-5
Y	EP, 221277, A2 (BAYER A.G.), 13. 5月. 1987 (13. 05. 87) & DE, 3532129, A & AU, 8662159, A & J P, 62-68860, A & US, 4693892, A & ES, 2001945, A	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 11. 00

国際調査報告の発送日

14.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 52-151724, A (TAKEDA CHEM. IND. LTD.), 16. 12月. 1977 (16. 12. 77) (ファミリーなし)	1-6
Y	J P, 63-166824, A (TOYO JOZO K.K.), 11. 7月. 1988 (11. 07. 88) (ファミリーなし)	1-6
Y	J P, 55-141242, A (PARKE DAVIS K.K.), 5. 11 月. 1980 (05. 11. 80) (ファミリーなし)	1-6